VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN

BEI DER EPILEPSIEBEHANDLUNG

LORENZ ALBRECHT

~~1983~~

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0043

Aus der Abteilung
für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik
(Leitung: Prof. Dr. J. KUGLER)
der Psychiatrischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. HIPPIUS)

Verlaufsuntersuchungen bei der Epilepsiebehandlung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lorenz Albrecht
aus
Oderding

München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.84

Diese Dissertation wurde von Juli 1980 bis
August 1983 in der Abteilung für psychiatrische
Neurophysiologie und EEG-Diagnostik der Nervenklinik der Universität München erstellt.

Ich danke Herrn Prof. Kugler für die freundliche
Durchsicht sowie Herrn Dr. Spatz für die hilfreiche
Unterstützung bei dieser Dissertation.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. Einleitung

B. Die Epilepsie

I. Zur Geschichte der Epilepsie
II. Persönlichkeit des Epilepsiekranken
III. Psychologische und soziale Aspekte der Epilepsie
1. Allgemeines
2. Spezielle Probleme der einzelnen Lebensphasen
IV. Klassifikation der Epilepsien
1. Internationale Klassifikation epileptischer Anfälle
2. Beschreibung der wichtigsten Anfallsformen

C. Therapie der Epilepsien

I. Indikationen zum Beginn einer Behandlung
II. Indikationen zur Beendigung einer Behandlung
III. Medikamentöse Behandlung
1. Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatik
2. Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik
3. Absenzen
4. Infantile Krämpfe
5. Grand mal
6. Atonische Anfälle

IV. Unerwünschte Wirkungen von antiepileptischen Substanzen
1. Phenytoin
2. Carbamazepin
3. Ethosuximid
4. Dipropylacetat
5. Clonazepam
6. ACTH und Nebennierenrindenhormone
V. Praxis der Epilepsiebehandlung
1. Allgemeine Gesichtspunkte
2. Monotherapie oder Kombinationstherapie?

D. Eigene Langzeitverläufe

I. Patienten und Methodik
1. Patienten
2. Methodik
II. Ergebnisse
1. Altersverteilung
2. Geschlechtsverteilung
3. Dauer des Anfallsleidens
4. Beginn des Anfallsleidens
5. Klassifikation der epileptischen Anfälle
6. Anfallshäufigkeit und deren Veränderung
7. Medikation und deren quantitative Veränderung
8. Dauer der Betreuung durch die Ambulanz
9. Längstes anfallsfreies Intervall
III. Kasuistik
IV. Diskussion

E. Zusammenfassung

A. Einleitung

Voraussetzung einer optimalen Therapie ist eine regelmäßige, kritische Überprüfung der bisherigen Diagnostik, des Krankheitsverlaufes und des Behandlungserfolges.

Diese Dissertation stellt längerfristige Verläufe von Epilepsien bei ambulanter Behandlung dar. Es handelt sich dabei um 50 Fälle mit einem Behandlungszeitraum von mindestens 4 Jahren.

Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die eigenen Erfahrungen mit denen anderer Arbeitsgruppen und mit der Fachliteratur zu vergleichen.

Damit werden die Voraussetzungen geschaffen, die eigenen therapeutischen Ergebnisse und Methoden zu Überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern.

Folgende Ziele wurden gesetzt:

1. Das Patientengut hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anfallstyp, Erkrankungsdauer und Erkrankungsbeginn zu definieren.
2. Die Krankheitsverläufe mit ihrer Anfallsfrequenz und Medikation sowie die Veränderungen von Anfallsfrequenz und Medikation zwischen Anfang und Ende der Behandlungszeiträume und die längsten anfallsfreien Intervalle darzustellen.
3. Voraussetzungen für eine bessere Behandlung zu prüfen.

B. Die Epilepsie

I. Zur Geschichte der Epilepsie

Zum ersten Mal wurde die Epilepsie im Kodex HAMMURABI erwähnt. Der babylonische Text aus dem 17. Jahrhundert vor Christus beschreibt das Bild eines epileptischen Anfalls sehr genau (56). VIETH sieht in der Geschichte der Epilepsie einen Kampf zwischen magischem und rationalem Konzept (56). Das Anfallsleiden wurde mit Göttern, Dämonen und Zauberei in Verbindung gebracht.

In der Antike hielt man die Epilepsie - das Wort bedeutet im Griechischen "ergriffen werden" - für eine heilige Krankheit. Oft nahm man an, daß eine Gottheit oder ein Dämon in den Patienten gefahren sei.

Die hippokratischen Schriftensammlungen um 400 v. Chr. traten zum ersten Mal der Magie entgegen (14, 32). Der angeblich göttliche Charakter diene nur als Vorwand für Unwissenheit und betrügerische Absichten. Im Gehirn liege die Krankheitsursache.

Für diese hippokratische Annahme konnte erst im 19. Jahrhundert der Beweis erbracht werden. GALEN (129 - 188 n. Chr.) vertrat die Ansicht, der "Kardinalsaft" Schleim entgleise aus der Harmonie der Körpersäfte und erhöhe damit die Krampfbereitschaft. Der Schleim häufe sich im Ventrikelbereich des Gehirns an und löse die Epilepsie aus (28).

Tab. 1 Ursachen und Therapie der Epilepsie (GALEN, zitiert nach (28))

Ursachen

1. Idiopathische Affektion des Gehirns (Hirnspezifische Säfteentgleisung - Anhäufung eingedickten, kalten und feuchten Schleims in den Ventrikeln)

2. Sympathetische Beeinflussung des Gehirns, ausgehend von der Cardia

3. Sympathetische Beeinflussung des Gehirns, ausgehend von anderen Körperpartien

Therapie

1. Diätetisch - Regelung der Lebensordnung (aer - cibus et potus - motus et quies - somnus et vigilia - secreta et excreta - affectus animi)

2. Pharmakologisch - contraria-contrariis (erhitzende und trocknende, schleimlösende Substanzen)

3. Chirurgisch - Kauterisation, Blutentzug, Trepanation

Man hielt das Anfallsleiden für eine allgemeinkonstitutionelle Erkrankung. Daraus resultiert auch eine nüchterne Einstellung zu den Heilungschancen.

ARETÄUS soll gesagt haben, daß weder der Arzt noch der Wechsel des Lebensalters grundlegend etwas ändern könne (28). Wenn das Unglück einmal Wurzeln geschlagen habe, lebe es mit dem Patienten bis zu seinem Tode.

Für eine erfolgreiche Therapie müsse der Patient nach SORANUS folgende Voraussetzungen mitbringen:

guten Schlaf, gesunde Hautfarbe, guten Appetit und Verdauung, seelische Ausgewogenheit und die Fähigkeit, den Anfall einigermaßen gut zu überstehen (28).

Im Mittelalter mied man den Kontakt mit "Epileptikern" meist ebenso wie mit Pestkranken (28). Behandelt wurde die Epilepsie im Mittelalter mit Diät und Medikamenten, auch mit Anwendung von menschlichem Blut und Knochen, Amuletts, Pflanzen und Edelsteinen. Im 16. und 17. Jahrhundert wurde die Kraft von Magie und Hexerei wieder stärker betont als im Mittelalter (56).

Im Gegensatz dazu nahm PARACELSUS an, daß die Epilepsie aus der Natur und nicht von Geistern und Dämonen käme.

Im Jahre 1870 konnten der Physiologe Gustav Theodor FRITSCH und der Psychiater Eduard HITZIG die Pathogenese der Epilepsie wesentlich erhellen. Sie lösten erstmals durch elektrische Reizung der Hirnrinde eines Hundes epileptische Anfälle aus (11).

Ebenfalls 1870 stellte John Hughlings JACKSON die Hypothese auf, epileptische Anfälle entstünden durch anormale Entladungen in den Nervenzellen (19).

Ein großer Schritt war die Entdeckung des Elektroenzephalogramms beim Menschen im Jahre 1929 durch Hans BERGER. Die Ableitung abnormer elektrischer Potentiale von der Schädeloberfläche bestätigten die Vermutung JACKSON's.

Der Freiburger Neurologe Richard JUNG wies 1938 das typische EEG-Muster der 3/sec "spikes and waves" nach.

II. Persönlichkeit des Epilepsiekranken

Nach MATTHES (33) unterscheiden sich in auslesefreien Kollektiven ca. 50 % aller Epilepsiekranken psychisch nicht von der Durchschnittsbevölkerung. Die andere Hälfte zeigt - entweder wegen organischer Veränderungen oder wegen psychisch-reaktiver Konflikte - eine sogenannte "Wesensänderung".

Diese psychischen Veränderungen, die unabhängig von der Anfallshäufigkeit auftreten, können den Anfallskranken oft mehr belasten als die Anfälle selbst (48).

Es gibt aber weder eine typische epileptische "Wesensänderung", noch ist die sogenannte "epileptische Demenz" obligat (33). Die psychischen Veränderungen von Epilepsiekranken können in gleicher Form auch bei Patienten mit anderen zerebralen Erkrankungen ohne Anfälle beobachtet werden.

Als sogenannte epileptische Wesensänderung sind Verlangsamung und Haften (sogenannte enechetische Struktur), Weitschweifigkeit und Umständlichkeit, Klebrigkeit (Perseveration), Stimmungslabilität und Reizbarkeit beschrieben worden.

Diese Veränderungen können auch in der anfallsfreien Verwandtschaft der Erkrankten vorkommen. Die konstitutionellen Faktoren stehen in diesen Fällen im Vordergrund.

Manche Symptome können auch Hinweise auf die Art der Epilepsie geben. Die "enechetische Wesensänderung" ordnete man früher der genuinen Epilepsie zu, während man sie heute als Kennzeichen der Schläfenlappenepilepsie ansieht (48).

Für die "epileptische Wesensänderung" sind neben konstitutionellen Faktoren und Hirnschädigungen auch antiepileptische Medikamente verantwortlich. Sie können die psychischen Symptome verstärken. So können zum Beispiel Barbiturate auch beim Gesunden eine "enechetische" Symptomatik bewirken.

Die "epileptische Demenz" sieht man im Gegensatz zur Wesensänderung eher als Folge der Anfälle an (48). Stürze während des Anfalls können zu Blutungen und anderen Hirnverletzungen führen. Der zerebrale Sauerstoffmangel im Anfall kann zu Ganglienzellnekrosen, vorwiegend im Temporallappen, führen.

Nach MATTHES (33) ist bei Epilepsiekranken eine "hirnorganische Grundkrankheit" für die Anfälle selbst wie auch für ein unspezifisches "zerebralorganisches Defektsyndrom" verantwortlich.

Man muß unterscheiden zwischen Persönlichkeitsveränderungen, die neben den Anfällen bestehen, und solchen, die aufgrund der Anfälle entstehen.

Es muß beachtet werden, daß eine antiepileptische Medikation eine Pseudodemenz vortäuschen kann. Auch die Verhinderung von Anfällen kann psychische Veränderungen bewirken (33).

Die Prognose der psychischen Entwicklung unterscheidet sich bei den einzelnen Formen der Epilepsie. Eine ungünstige Prognose haben - selbst bei erreichter Anfallsfreiheit - die meisten frühkindlichen Formen wie BNS-Krämpfe oder das Lennox-Gastaut-Syndrom. Intelligenzdefekte sind hier die Regel (33). Ganz anders bei den meisten genetisch bedingten Formen mit Absenzen. Die Intelligenz wird hier in der Regel nicht beeinträchtigt.

Das Ausmaß der psychischen Veränderung hängt zum Teil von der Persönlichkeitsstruktur ab. Eine antriebsarme, asthenische oder introvertierte Persönlichkeit wird sich unter gleichen äußeren Bedingungen anders entwickeln als eine aggressive, vitale oder extrovertierte.

Ein weiterer Faktor ist das Alter und damit der Hirnreifungsgrad. Je jünger der Patient bei der eintretenden cerebralen Schädigung ist, desto mehr "Entwicklungspotenzen" werden ausgelöscht. Pränatale und perinatale Hirnschädigungen wirken sich deshalb besonders negativ aus.

Psychopathologische Befunde wandeln sich mit dem Lebensalter:
Organisch bedingte erethisch-hyperkinetische Verhaltensstörungen im Kindesalter führen nach der Pubertät oft zu Antriebsarmut, Verlangsamung und Stumpfheit.

III. Psychologische und soziale Aspekte der Epilepsie

1. Allgemeines

Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des Anfallsleidens sind in den letzten Jahrzehnten erheblich angestiegen.

Im Gegensatz dazu ist die Einstellung der Umwelt dem Epilepsiekranken und seiner Krankheit gegenüber weitgehend unverändert geblieben. Dem Fortschritt der Medizin steht immer noch eine voreingenommene Gesellschaft gegenüber.

Die Aufklärungsarbeit der "Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie", der "Michael-Stiftung" und der Selbsthilfegruppen von Anfallskranken bewirken allerdings eine langsame Wandlung zum Besseren.

Viele Menschen wollen nichts mit der Epilepsieerkrankung zu tun haben. Sie erscheint ihnen beängstigend, unheimlich und bedrohlich.

In unserer Gesellschaft besteht die Tendenz, Behinderte in Anstalten unterzubringen. Das verschlechtert die Voraussetzung für eine Integration der Behinderten in die Gesellschaft.

2. Spezielle Probleme der einzelnen Lebensphasen

Wenn das Anfallsleiden bereits in der Kindheit besteht, gibt es besondere Schwierigkeiten. In diesem Lebensabschnitt reagiert ein Mensch besonders sensibel auf ein Fehlverhalten der Umwelt, insbesondere der Familie. Das Verhalten der Familienmitglieder bewegt sich zwischen zwei Polen (47):

Einerseits wird die Erkrankung des Kindes als peinlich empfunden. Sie behaftet die Familie gleichsam mit einem Makel. Deshalb kann im Verhalten zum Kind unbewußte Aggression eine Rolle spielen. Andererseits empfängt das Kind übersteigerte Zuwendung. Damit wird es insgesamt unfähiger für die Auseinandersetzung mit der Umwelt.

Prinzipiell soll das Kind in der Familie keine Sonderstellung einnehmen. Es soll unter möglichst "normalen" Verhältnissen aufwachsen und von der Außenwelt nicht isoliert werden. Das Ziel ist der Besuch einer Normalschule und eine Berufsausbildung außerhalb einer Anstalt.

Die Berufswahl unterliegt einigen Einschränkungen. So darf der Beruf den Kranken nicht außergewöhnlichen Gefahren aussetzen. Ferner ist Schichtarbeit mit unregelmäßiger Schlafzeit zu vermeiden. Die Ausbildung sollte in der freien Wirtschaft stattfinden, auch wenn Vorgesetzte und Arbeitskollegen einem "Epileptiker" oft ablehnend gegenüberstehen. Ausnahmen sind gegeben bei intellektuell beeinträchtigten Jugendlichen, denen eine beschützende Ausbildungsstätte zugute kommt.

Bei anfallskranken Erwachsenen gilt der Grundsatz, daß Rehabilitation vor Invalidisierung geht.

Nach PENIN und RABE (37, 39) lag in den Jahren 1960 und 1961 das durchschnittliche Invalidisierungsalter von Anfallskranken bei 40 Jahren. Mittlerweile ist diese Zahl aufgrund von Rehabilitationsmaßnahmen größer, sinkt aber wegen der eingesetzten Wirtschaftsrezession wieder ab.

RABE (39) nennt die Frührente eine "Legitimierung des Versagens".

Eindrucksvoll ist das Ergebnis einer neueren Untersuchung, wonach selbst das Verhältnis der Ärzte zur Anfallskrankheit gekennzeichnet sei durch mangelhaftes Wissen und eine oft negative Einstellung zum Patienten (2).

IV. Klassifikation der Epilepsien

1. Internationale Klassifikation epiletischer Anfälle

Tab. 2 Internationale Klassifikation epileptischer Anfälle (42)

I. Fokale (partielle) Anfälle (lokal beginnende Anfälle)

A. Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatologie
(im allgemeinen ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins)

1. mit motorischen Symptomen (inkl. Jackson-Anfälle)
2. mit speziellen sensorischen oder somatomotorischen (sensiblen) Symptomen
3. mit autonomen (vegetativen) Symptomen
4. zusammengesetzte Formen

B. Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatologie (psychomotorische Anfälle oder Temporallappenanfälle)
(im allgemeinen mit Beeinträchtigung des Bewußtseins)

1. lediglich mit beeinträchtigtem Bewußtsein
2. mit kognitiver (d.h. das Erkennen betreffender) Symptomatologie
3. mit affektiver Symptomatologie
4. mit psychosensorischer Symptomatologie
5. mit psychomotorischer Symptomatologie
6. zusammengesetzte Formen

C. Sekundär generalisierte fokale Anfälle

Fortsetzung Tab. 2

II. Generalisierte Anfälle (bilateral-symmetrisch, ohne lokalen Beginn)

1. Absenzen (Petit mal)
2. Bilaterale massive epileptische Myoklonien (inkl. Impulsiv-Petit mal)
3. Infantile Krämpfe (infantile spasms, BNS-Krämpfe)
4. Klonische Anfälle
5. Tonische Anfälle
6. Tonisch-klonische Anfälle (Grand mal)
7. Atonische Anfälle (inkl. myoklonisch-atonische Anfälle)
8. Akinetische Anfälle (Bewegungsverlust ohne Atonie)

III. Unilaterale (oder vorwiegend unilaterale) Anfälle

IV. Unklassifizierbare epileptische Anfälle (wegen unvollständiger Daten)

2. Beschreibung der wichtigsten Anfallsformen

a) Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatik

Fokale oder partielle Anfälle haben ihren Ursprung in einem bestimmten Abschnitt der Großhirnhemisphäre. Die klinischen Erscheinungen hängen von der Lokalisation des Herdes ab. Manchmal mündet ein fokaler Anfall in einen generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall ein.

Eine besondere Anfallsform ist der "Jackson-Anfall", der meist in der Peripherie einer Extremität oder in einer Gesichtshälfte beginnt. Die sensiblen, motorischen oder sensomotorischen Symptome laufen bei erhaltenem Bewußtsein ab. Sie bestehen in Myoklonien oder Parästhesien (Prickeln, Brennen, Schmerzen). Jackson-Anfälle dauern 10 Sekunden bis einige Minuten und können auch in einen Status übergehen (33).

Zur Gruppe der fokalen Anfälle mit elementarer Symptomatik gehören ferner die "Sensorischen" und die "Vegetativen Anfälle". Letztere zählen zu den häufigsten fokalen epileptischen Manifestationen (33). Es kommt zu EngegefÜhl in der Brust, Übelkeit, Herzklopfen und Schweißausbruch.

Fokale Anfälle treten in jedem Lebensalter auf, meist jedoch bei Erwachsenen. Die häufigsten Ursachen sind ein Hirntumor, Hirnverletzungen, Gefäßkrankheiten und Zustände nach EntzÜndungen des ZNS.

b. Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik

(Psychomotorische Anfälle)

Bei der Pathogenese der psychomotorischen Anfälle oder "Dämmerattacken" spielt der Temporallappen eine entscheidende Rolle. Dieser hat eine sogenannte niedrige epileptische Schwelle.

Ein psychomotorischer Anfall wird bei zwei Drittel der Patienten durch eine "Aura" eingeleitet. Das Hauptsymptom dieses Anfallstyps ist eine Einengung oder Herabsetzung des Bewußtseins. Oft treten Automatismen mit Amnesie auf. Es kommt zu Schlucken, Schnüffeln, Scharren oder Zupfen. Auch komplexere Bewegungsabläufe kommen vor. Ferner sind sprachliche Automatismen und affektive Äußerungen zu beobachten. Der psychomotorische Anfall beginnt oft unmerklich und dauert eine halbe bis zwei Minuten.

Psychomotorische Anfälle sind nicht altersgebunden. Geburtsbedingte Traumen und Hypoxämien sind als wichtigste Ursache zu nennen.

c. Absenzen (Petit mal)

Treten Absenzen sehr häufig auf, wird diese Anfallsart auch als Pyknolepsie bezeichnet.

Bei der einfachen Absenz läuft eine plötzlich einsetzende und plötzlich endende Bewußtseinsstörung ab. Ein starrer Blick und die Unterbrechung von Tätigkeiten sind weitere Kennzeichen. Für die Zeit des Anfalls besteht eine Amnesie.

Unterarten dieses Anfallstyps sind retropulsive Absenzen, Absenzen mit Automatismen (Tätigkeiten

werden unwillkürlich fortgesetzt), adversive Absenzen (Seitwärtsbewegung der Bulbi und des Kopfes), myoklonische Absenzen, vegetative Absenzen und atonische Absenzen.

Absenzen treten gewöhnlich zwischen dem 7. und dem 12. Lebensjahr auf. Sie lassen sich durch Hyperventilation und andere Methoden provozieren. Oft sind Absenzen mit Grand mal-Anfällen kombiniert.

Im EEG sind während des Anfalls 3/sec Spike-Wave-Komplexe nachweisbar.

Genetische Faktoren spielen bei diesem Anfallstyp eine große Rolle.

d. Infantile Krämpfe (BNS-Krämpfe)

Infantile Krämpfe oder Blitz-Nick-Salaamkrämpfe ("BNS-Krämpfe") werden auch unter dem Namen "West-Syndrom" zusammengefaßt. BNS-Krämpfe beginnen im Säuglingsalter und treten nach dem 4. Lebensjahr nicht mehr auf (56).

Diese Anfälle bestehen in plötzlichen myoklonischen Zuckungen, die zu einem Anheben des Kopfes, Hochwerfen und Flexion der Arme und Beugung der Beine führen. Der Anfall dauert nur sehr kurz und wird oft als "Nervosität" oder Tic fehlgedeutet. Die Anfälle treten auch serienartig auf.

Meist stehen BNS-Krämpfe im Zusammenhang mit einer infantilen Zerebralparese oder anderen strukturellen Hirnveränderungen.

Die Prognose des West-Syndroms ist ungünstig.

e. Tonisch-klonische Anfälle (Grand mal)

Der große Krampfanfall oder "Grand mal" ist unspezifisch. Ursachen kann man nur klinisch-anamnestisch eruieren. Beginnt ein Grand mal im Säuglings- oder Kleinkindalter, weist das auf eine frühkindliche Hirnschädigung (Residualepilepsie) oder eine metabolische Erkrankung hin. Ein Beginn im Schulalter und in der Pubertät kann mehr auf eine genetisch bedingte Ätiologie deuten (Genuine Epilepsie). Im mittleren Erwachsenenalter sollte man an Tumoren und Traumen als Ursache denken, während im höheren Alter "Gefäßprozesse" im Vordergrund stehen.

Der Grand mal-Anfall beginnt abrupt mit einer tonischen Phase. Nach etwa einer halben Minute kommt es zum klonischen Krampf. Nach einer halben bis einer Minute tritt eine allgemeine Muskelerschlaffung und damit das Ende des Anfalls ein.

Vom diffusen Grand mal wird ein Schlaf-G.m. und ein Aufwach-G.m. unterschieden. Das Schlaf-G.m. tritt im Schlaf, oft unbemerkt vom Patienten, auf. Als Aufwach-G.m. bezeichnet man Anfälle innerhalb der ersten 2 Stunden nach dem Aufstehen. Bei diffusem G.m. treten die Anfälle unabhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus auf.

Wenn sich große Anfälle innerhalb von Stunden oder während eines Tages häufen, spricht man von einer Grand mal-Serie. Diese kann übergehen in einen "Status epilepticus". Bei einem Status epilepticus erreicht der Patient zwischen den Anfällen das Bewußtsein nicht. Dieser Zustand ist lebensbedrohlich. Auch bei einer optimalen Therapie muß mit einer Letalität von 10 % gerechnet werden (33).

C. Therapie der Epilepsien

I. Indikationen zum Beginn einer Behandlung

Gelegenheitsanfälle aufgrund bestimmter auslösender Situationen werden nicht antikonvulsiv behandelt. Der Patient sollte lernen, auslösende Situationen zu erkennen und zu vermeiden.

Bei der "Oligoepilepsie" hängt die Behandlungsbedürftigkeit von den Anfallsintervallen ab. Je kürzer die Intervalle sind, desto größer ist offenbar die Neigung zur Chronifizierung. Zu berücksichtigen sind dabei immer etwaige Entzugsanfälle bei unregelmäßiger Einnahme der Antiepileptika.

Eine chronische Epilepsie ist eine absolute Indikation zur antikonvulsiven Behandlung. Das Ziel ist dabei, den Anfallskranken vor Verletzungen und vor den verschiedenen geistigen Behinderungen zu bewahren.

Eine "Latente Epilepsie", das bedeutet ein abnormes EEG ohne Anfälle, wird nicht medikamentös behandelt.

II. Indikationen zur Beendigung einer Behandlung

Grundsätzlich gilt, daß nach 3 Jahren Anfallsfreiheit mit dem Absetzen der Medikamente begonnen werden kann. Bei massiven EEG-Veränderungen und bei einer therapeutisch schwer beherrschbaren Epilepsie wird eine fünfjährige Anfallsfreiheit vor der Reduktion angestrebt (42).

Auch bei fokalen Epilepsien oder häufigen Grand mal sowie persistierenden paroxysmalen EEG-Veränderungen wird eine Reduktion erst nach 5 Jahren empfohlen.

Ein Absetzen von Antiepileptika muß so langsam erfolgen, daß keine Entzugsanfälle auftreten. Die Dosisreduktion sollte nicht mehr als eine halbe Tablette alle 3 bis 6 Monate betragen. Tritt ein Anfallrezidiv auf, so ist die Medikation bis zur ein- bzw. dreijährigen Anfallsfreiheit beizubehalten (42).

III. Medikamentöse Behandlung

1. Fokale Anfälle mit elementarer Symptomatik (Jackson-Anfälle)

Entsprechend den komplex-fokalen Anfällen gelten für einfach-fokale Anfälle Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon als Mittel der 1. Wahl. Mephenytoin und Sultiam sind Mittel der 2. Wahl (42).

2. Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik (Psychomotorische Anfälle)

Nach SCHMIDT (42) sind nach den Ergebnissen kontrollierter Studien Phenytoin, Carbamazepin, Primidon und Phenobarbital gleich wirksam zur Behandlung komplex-fokaler Anfälle. Keines dieser Medikamente bewirkt in Monotherapie bei mehr als der Hälfte der Patienten Anfallsfreiheit.

Welches der vier Medikamente verordnet wird, muß aufgrund persönlicher Erfahrung und unter Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen entschieden werden.

MATTHES (33) nennt als Mittel der 1. Wahl Carbamazepin, Phenytoin und Primidon. Als Mittel der 2. Wahl mit häufigen und zum Teil schweren Nebenwirkungen gelten Mephenytoin, Sultiam und Methsuximid. Psychomotorische Anfälle gehören zu den am schwierigsten zu behandelnden Anfallsarten.

3. Absenzen (Petit mal)

Dipropylacetat (DPA) und Ethosuximid sind Mittel der 1. Wahl (33, 42). Aufgrund geringerer Nebenwirkungen wird DPA zuerst eingesetzt. Erst bei Versagen dieser Medikamente kommt Clonazepam zur Anwendung.

Die Dosis von DPA wird allmählich auf 20 - 30 mg/kg KG erhöht. Treten bei dieser Dosis noch Anfälle auf, kann sie innerhalb einer Woche halbiert werden, während Ethosuximid zugesetzt und auf 15 - 20 mg/kgKG gesteigert wird.

Im allgemeinen sind Absenzen gut zu behandeln. Etwa 70 - 90 % der Patienten werden anfallsfrei.

4. Infantile Krämpfe (BNS-Krämpfe)

Gebräuchlichste Mittel sind Clonazepam, Nitrazepam, ACTH und Kortikoide. Sie haben eine etwa gleichstarke, aber insgesamt doch unbefriedigende Wirkung.

Nach DOOSE und Mitarbeiter (5) sind mehrere Möglichkeiten der Behandlung gegeben.

Man beginnt mit Benzodiazepinen (z.B. Nitrazepam 1/2 - 1 mg/kg/die) und entscheidet nach zehn Tagen über die weitere Therapie. Eine andere Möglichkeit besteht in der Gabe von ACTH. Richtdosis sind 80 Einheiten Depot-ACTH (Dauer 3 Wochen, Grand mal-Schutz). Als dritte Möglichkeit bietet sich die Gabe von Kortikoiden an. Man gibt Prednisolon (2 mg/kg/die) oder Dexamethason (1 mg/kg/die) zunächst 3 Wochen lang, ebenfalls unter Grand mal-Schutz.

5. Grand mal

Die besten Behandlungsergebnisse beim Grand mal werden mit Phenytoin, Mephenytoin und Primidon erzielt (42). Das gilt gleichermaßen für Aufwach-, Schlaf- und diffuse Epilepsien. Auch Phenobarbital und Carbamazepin kommen in Betracht.

Nach SCHMIDT (42) sind Phenytoin und Carbamazepin Mittel der 1. Wahl. Dabei hat Phenytoin den Vorteil der längeren Halbwertszeit. Das erlaubt eventuell eine einmalige Tagesdosis. Es ist nicht ausreichend belegt, Aufwach-, Schlaf- und diffuse Grand mal oder primär und sekundär generalisierte Grand mal unterschiedlich zu behandeln (42).

Ein Grand mal-Status kann in etwa drei Viertel der Fälle mit Phenytoin, Diazepam oder Clonazepam unterbrochen werden (42). Chloralhydrat in Form von Rektiolen wird bei Kindern als Erstmaßnahme im Elternhaus empfohlen. Allgemeine Maßnahmen sind Freihalten der Atemwege und unverzüglicher Transport in eine Klinik mit Intensivstation.

6. Atonische Anfälle
(Myoklonisch-astatische Anfälle)

Dipropylacetat (DPA) gilt als ebenso wirksam wie Clonazepam, wird aber wegen der selteneren Nebenwirkungen als alleiniges Mittel der 1. Wahl genannt (42). MATTHES (33) führt als Mittel der 1. Wahl Clonazepam, DPA und Ethosuximid an, als Mittel der 2. Wahl Phenobarbital und Primidon.

IV. Unerwünschte Wirkungen von antiepileptischen Substanzen

1. Phenytoin

Bei 5 % der Patienten muß mit allergischen Reaktionen gerechnet werden (33). Es treten folgende dosisabhängige, neurotoxische Symptome auf: Gangataxie, Schwindel, Doppelbilder, Nystagmus, verwaschene Sprache, Tremor, Benommenheit, Erregungszustände und Erbrechen. Extrem selten sind ein Lupus erythematodes oder eine Kleinhirnschädigung. Charakteristisch für Phenytoin ist eine Zahnfleischwucherung (Gingivahyperplasie), welche reversibel ist.

2. Carbamazepin

In etwa 5 % der Fälle muß mit zum Teil bedrohlichen allergischen Erscheinungen gerechnet werden (33). Hämatotoxische Wirkungen sind sehr selten.

Folgende Nebenwirkungen kommen bei hoher Dosierung vor: Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Nystagmus, Müdigkeit und Erregungszustände.

Ebenso wie bei Phenytoin ist ein teratogenetischer Effekt nachgewiesen worden (23, 33).

3. Ethosuximid

Allergien sieht man selten, nach Überdosierung stellen sich gelegentlich ein hypnotischer Effekt,

Reizbarkeit, Verstimmungs- und Erregungszustände ein. Es können gastrische Reizerscheinungen und Singultus, selten auch Leukopenien, auftreten (33).

4. Dipropylacetat

Als Nebenwirkungen stehen Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Diese haben seit der Umstellung auf dünndarmlösliche Dragees abgenommen. Allergien treten selten auf. Nach einigen Behandlungswochen kann Haarausfall, eine Gewichtszunahme oder eine Gerinnungsstörung auftreten.

Sehr seltene Komplikationen sind tödliche Leberdystrophien und Pankreatitiden (30).

Im Tierversuch hat DPA bei großen Dosen teratogene Effekte (33).

5. Clonazepam

Allergien sind extrem selten. Unerwünschte Wirkungen auf Blutbild, Niere und Leber sind bisher nicht bekannt. Es können tonische Anfälle provoziert werden. Höhere Dosen haben einen hypnotischen Effekt zur Folge.

6. ACTH und Nebennierenrindenhormone

Während der Behandlung ist der Patient erhöht infektgefährdet. Es können ein Cushing-Syndrom, eine Osteoporose und eine Akne, ebenso wie Blutungen im Magen-Darmtrakt oder Nierensteine auftreten.

V. Praxis der Epilepsiebehandlung

1. Allgemeine Gesichtspunkte

Das Ziel einer medikamentösen Therapie ist Anfallsfreiheit ohne die unerwünschten Wirkungen der Antiepileptika. In der Praxis ist das aber nicht immer zu erreichen.

Eine Therapie sollte einschleichend begonnen werden, um zu starke initiale Nebenwirkungen oder Intoxikationen zu vermeiden.

Zur Kontrolle des Therapieerfolgs dienen klinischer Befund, EEG und Serumspiegelbestimmungen der Antiepileptika. Mit letzterem läßt sich auch die regelmäßige und vollständige Medikamenteneinnahme des Patienten überprüfen. Dieses aber erst nach Erreichen des Fließgleichgewichts ("steady state"). Der steady state wird erst nach der 4 - 5 fachen biologischen Halbwertszeit des Medikaments erreicht (42).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Motivation des Patienten, die Arznei verordnungsgemäß einzunehmen. Eine lange Therapiedauer muß ihm verständlich gemacht werden.

Eine mangelnde "Compliance" beruht oft nicht nur auf Vergeßlichkeit des Patienten, sondern auch auf fehlender Krankheitseinsicht oder psychischem Widerstand gegen die Behandlung. Dann muß zuerst die Einsicht des Patienten in Krankheitscharakter und Behandlungsnotwendigkeit geschaffen werden.

Ferner ist in manchen Fällen die Angst vor den Nebenwirkungen eines Medikamentes stärker als die vor den Anfällen selbst.

Zur Überwachung möglicher Nebenwirkungen müssen Blutbild-, Thrombozyten- und Enzymkontrollen durchgeführt werden. Arzneimittelinteraktion, z.B. durch Enzyminduktion, muß in Betracht gezogen werden.

Der Patient sollte wissen, daß Medikamente zusammen mit Alkohol die "Krampfschwelle" herabsetzen können.

2. Monotherapie oder Kombinationstherapie?

Der anfallskranke Patient, der zum ersten Mal medikamentös behandelt wird, erwartet eine möglichst schnelle, maximale Reduktion der Anfälle. Der Arzt steht unter dem Druck, angesichts der Anfälle "etwas zu unternehmen".

Dementsprechend ist bis heute die Kombinations- oder Polytherapie, d.h. die Gabe mehrerer Medikamente gleichzeitig, weitverbreitet.

Im Gegensatz dazu steht die Empfehlung, möglichst mit nur einer Substanz zu behandeln. So plädiert SCHMIDT (42) für die Monotherapie.

Grundsätzlich sind die Auswirkungen der Kombination von Wirkstoffen wenig bekannt. Die pharmakokinetische Interaktion kann eine Erhöhung oder Erniedrigung der Plasmaspiegel der Wirksubstanzen bewirken. Bei letzterem wird möglicherweise der optimale Plasmaspiegel nicht erreicht, ersteres kann zu einer Intoxikation führen. Weiterhin besteht die

Schwierigkeit, die Zahl der Medikamente ohne Entzugsanfälle zu reduzieren.

Indikationen für eine Kombinationstherapie sind nur eine nachgewiesene Pharmakoresistenz der Monotherapie, BNS-Krämpfe mit fokalen Anfällen oder Absenzen mit Grand mal (42).

Bisher ist erst für wenige Fälle bewiesen worden, daß Patienten, die mit einem Medikament trotz optimaler Dosis nicht anfallsfrei wurden, von der Zugabe eines weiteren Antiepileptikums profitieren (42).

REYNOLDS und SHORVEN plädieren ebenfalls für eine Rückkehr zur Monotherapie (49).

Epilepsie erfordert in den meisten Fällen eine Langzeitbehandlung. Jedes zusätzliche Medikament steigert die chronische Toxizität (49).

Aufgrund mehrerer Studien besteht sogar der Verdacht, daß eine Polytherapie bei manchen Patienten die Anfälle wieder hervorrufen oder verstärken kann (49).

In prospektiven Studien wurden die Möglichkeiten einer Monotherapie bei noch unbehandelten Anfallskranken geprüft. Von 54 Patienten wurden durch Gabe von nur einem Antiepileptikum 72 % bzw. 76 % anfallsfrei (49). Bis jetzt besteht kein Hinweis, daß bei den wenigen resistenten Fällen ein zweites Medikament die Anfallshäufigkeit verringerte. Nicht zuletzt macht es eine Polytherapie unmöglich, die Wirksamkeit der einzelnen Bestandteile festzustellen.

D. Eigene Langzeitverläufe

I. Patienten und Methodik

1. Patienten

Die Patienten der Anfallsambulanz der Universitätsnervenklinik München werden meist von den Hausärzten überwiesen.

Bei der Mehrzahl dieser Kranken besteht Therapieresistenz. Die Zuverlässigkeit, mit der die Patienten zum vereinbarten Termin wieder in der Ambulanz erscheinen, ist recht unterschiedlich.

2. Methodik

Es wurden die Krankengeschichten von 50 Patientinnen und Patienten ausgewählt, die mindestens vier Jahre von der Ambulanz der Nervenklinik betreut wurden. Neben eigenen Aufzeichnungen der Ambulanz wurden auch solche anderer Fachärzte verwendet, die die Kranken vor dem Wechsel in unsere Ambulanz betreuten.

Die Krankenakte wurde jeweils durchgesehen nach

- Angaben zur Person
  (Alter und Geschlecht)
- Angaben zur Krankheit
  (Klassifikation der Epilepsie, auslösende Ursachen, Krankheitsdauer und Beginn der Krankheit)

- Angaben zum Krankheitsverlauf
  (Veränderung der Anfallshäufigkeit, der Medikation, längste anfallsfreie Intervalle).

Es wurde versucht, einem Zeitraum mit einer definierten Medikation eine mittlere Anfallshäufigkeit zuzuordnen. Ein solcher arithmetischer Mittelwert läßt die Schwankungen der Anfallshäufigkeit innerhalb dieses Zeitraums unberücksichtigt.

Die Angaben der Medikation sind fehlerhaft, da die Patienten sie nicht immer befolgt haben.

Die längsten anfallsfreien Intervalle konnten wegen der teils lückenhaften Dokumentation nur bei einem Teil der Fälle ermittelt werden.

II. Ergebnisse

1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 36 Jahre. Dabei reichte die Altersspanne von 19 bis zu 58 Jahren.

Die überwiegende Anzahl der Patienten war zwischen 21 und 50 Jahre alt (Abb. 1).

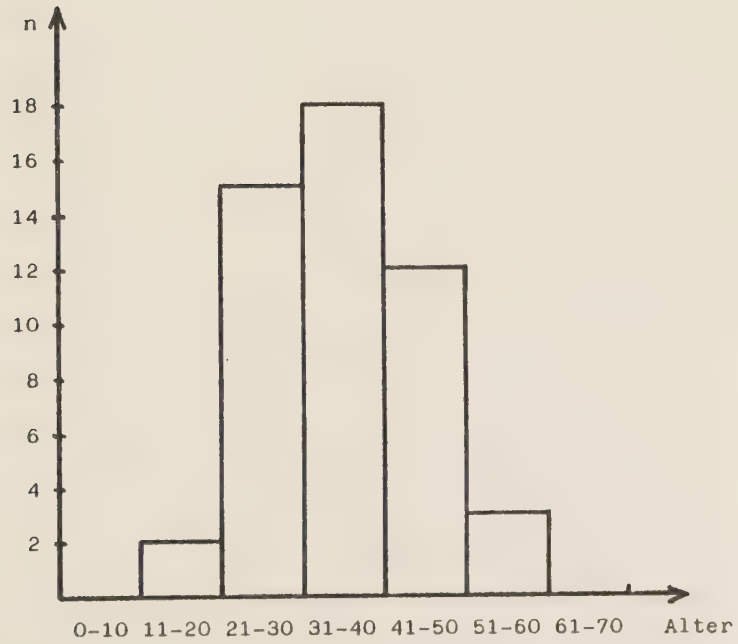

Abb. 1 Altersverteilung (n = 50)

2. Geschlechtsverteilung

Von den 50 Patienten sind 33 weiblichen und 17 männlichen Geschlechts (Abb. 2).

Eine mögliche Erklärung für die doppelte Zahl der Frauen liegt in der unterschiedlichen psychologischen Struktur der Geschlechter. Frauen erscheinen vermutlich zuverlässiger zu den vereinbarten Terminen und legen grundsätzlich mehr Wert auf ärztliche Betreuung und Beratung.

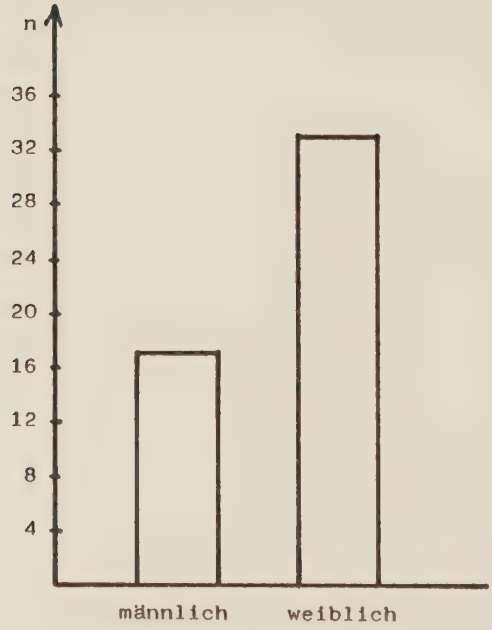

Abb. 2 Geschlechterverteilung (n = 50)

3. Dauer des Anfallsleidens

Im Mittel bestand das Anfallsleiden bei den untersuchten Patienten 18 Jahre (n = 26).

Die Dauer schwankte zwischen 5 und 32 Jahren (Abb. 3). Der relativ langen mittleren Anfallsdauer ist zu entnehmen, daß die Auswahl dieser Kranken therapeutische Problemfälle darstellen.

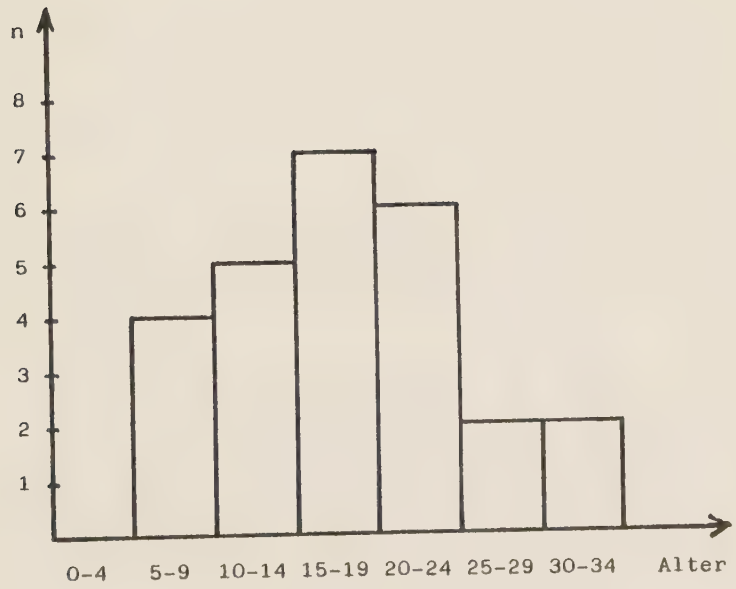

Abb. 3 Dauer des Anfallsleidens (n = 26)

4. Beginn des Anfallsleidens

Die Analyse des Leidensbeginns (das Lebensalter, in dem zum ersten Mal epileptische Anfälle auftraten) zeigt große Streuung (Abb. 4). Diese Streuung entspricht der Vielzahl der Epilepsiesyndrome und Ätiologien, welche von den genuinen und perinatalen sowie traumatischen Faktoren bis zu den Tumoren reichen.

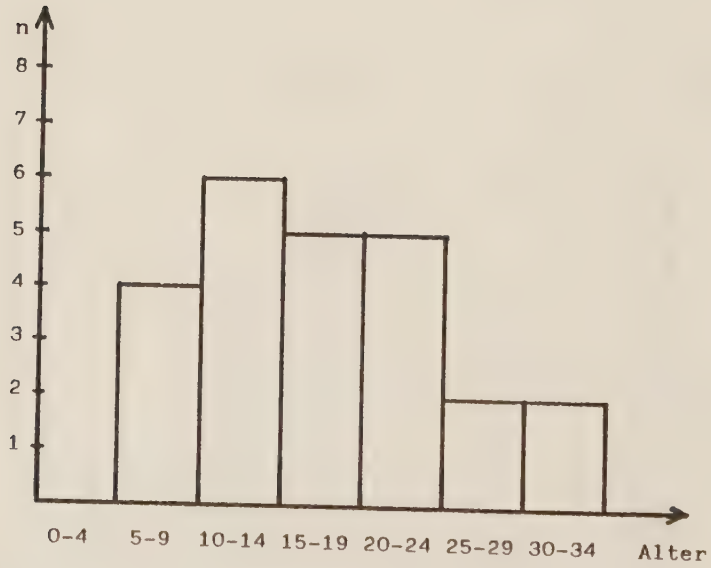

Abb. 4 Lebensalter bei der ersten Anfallsmanifestation (n = 24)

5. Klassifikation der epileptischen Anfälle

Die Klassifikation epileptischer Anfälle wurde nach klinischem Befund und Anamnese sowie nach dem elektroenzephalografischen Befund vorgenommen. Hier wird die "Internationale Klassifikation epileptischer Anfälle" nach GASTAUT aus dem Jahre 1970 verwendet (entnommen aus SCHMIDT (42)).

Im einzelnen ergibt sich folgende Verteilung bei den untersuchten Kranken:

1. Fokale (partielle) Anfälle n = 11
   (Komplexe partielle Anfälle n = 9
   Elementare partielle Anfälle n = 2)

2. Generalisierte Anfälle n = 23
   (Grand mal n = 21
   Absenzen n = 2)

3. Unklassifizierte Anfälle n = 16

6. Die Anfallshäufigkeit und deren Veränderung

a) Anfallshäufigkeit am Beginn des Beobachtungszeitraums

Eine Angabe zur Anfallshäufigkeit ist immer mit einer gewissen Ungenauigkeit verbunden. Bei Mittelwerten bleiben die Schwankungen innerhalb eines definierten Zeitraums unberücksichtigt. Trotzdem wird der Versuch gemacht, die Anfallshäufigkeit in Zahlen darzulegen und zu vergleichen, um hiermit einen relativ brauchbaren Indikator für den Verlauf oder den Erfolg einer Therapie zu haben.

Die mittlere Anfallshäufigkeit zu Beginn des Beobachtungszeitraums betrug 1,2 Anfälle im Monat (n = 42).

Bei 8 Patienten war sie nicht bestimmbar.

b) Anfallshäufigkeit am Ende des Beobachtungszeitraums

Am Ende des Beobachtungszeitraums hatten die Patienten im Durchschnitt 3,5 Anfälle im Monat (n = 42).

Von den untersuchten 50 Kranken waren 10 über 1 Jahr lang anfallsfrei. Davon waren 4 Kranke über 5 Jahre anfallsfrei.

c) Veränderung der Anfallshäufigkeit

Um die Veränderung der Anfallshäufigkeit darzustellen, wird die Anfallshäufigkeit am Beginn des Beobachtungszeitraums mit der am Ende des Beobachtungszeitraums verglichen.

Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit stieg von 1,2 Anfällen im Monat am Beginn auf 3,5 am Ende des Beobachtungszeitraums.

Wenn man die individuellen Veränderungen beobachtet, stellt man fest, daß bei 15 Patienten die Anfälle abgenommen haben, bei 6 Patienten die Anfallshäufigkeit konstant geblieben ist (einschließlich 3 Patienten mit durchgehender Anfallsfreiheit). Bei 21 Patienten haben die Anfälle zugenommen. Das zeigt, wie schwierig es ist, therapieresistente Fälle in der Anfallsfrequenz zu bessern!

7. Medikation und deren quantitative Veränderung

a) Vorbemerkung

In der Praxis neigt man dazu, einfach ein zweites Medikament hinzuzufügen, wenn bei Monotherapie nur eine ungenügende Anfallsreduzierung erfolgt ist. Da das Absetzen eines Medikamentes meist Entzugsanfälle zur Folge hat, oberstes Ziel der Therapie aber die Anfallsfreiheit ist, stellt die Behandlung mit mehreren Substanzen gleichzeitig eine oft geübte Praxis dar.

b) Zahl der antiepileptischen Substanzen insgesamt

Im Laufe des gesamten Behandlungszeitraums wurden bei den Patienten im Durchschnitt insgesamt 3,5 antiepileptische Substanzen verordnet (n = 48). Als Maximum wurden bei einem Patienten 8 verschiedene Antiepileptika (nicht gleichzeitig!) versucht. Bei 8 Anfallskranken beschränkte sich die Behandlung auf eine einzige Substanz. Damit konnte in allen Fällen eine zufriedenstellende Anfallsreduktion erreicht werden, bei 4 Patienten wurde dabei Anfallsfreiheit erzielt.

c) Zahl der antiepileptischen Substanzen zu Beginn des Beobachtungszeitraums

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums nahm jeder Patient im Durchschnitt 1,7 antiepileptische Substanzen ein (n = 48). 3 Patienten waren ohne Medikation. Einem Kranken wurden 4 Substanzen gleichzeitig verordnet.

d) Zahl der antiepileptischen Substanzen am Ende des Beobachtungszeitraums

Die durchschnittliche Anzahl betrug am Ende des Beobachtungszeitraums 1,9 Substanzen je Patient (n = 47) gegenüber 1,7 am Anfang.

1 Patient war ohne Medikation, einem Patienten wurden 4 Substanzen gleichzeitig verordnet (wegen einer absoluten Therapieresistenz).

17 Patienten wurden mit nur einer Substanz behandelt. Zu Beginn waren es ebenfalls 17 Patienten.

e) Änderung der Medikation von Anfang bis Ende des Beobachtungszeitraums

Die mittlere Anzahl von 1,7 Substanzen je Patient am Anfang stieg auf 1,9 Substanzen am Ende des Beobachtungszeitraums (Abb. 5). Dies darf als relativ geringfügige Erhöhung bezeichnet werden, zumal der durchschnittliche Beobachtungszeitraum mehr als 10 Jahre betrug.

Bei 20 Anfallskranken blieb die Zahl der Substanzen gleich. Bei 14 Anfallskranken stieg die Anzahl um e i n e Substanz, bei 3 um zwei Substanzen. Bei 7 Anfallskranken verminderte sich die Anzahl um e i n e Substanz, bei 3 Anfallskranken um zwei Substanzen.

Am Anfang des Beobachtungszeitraums waren 3 Patienten ohne Medikation, am Ende nur mehr 1 Patient.

3 der insgesamt 50 Patienten konnten bei dieser Aufstellung wegen lückenhafter Dokumentation nicht berücksichtigt werden.

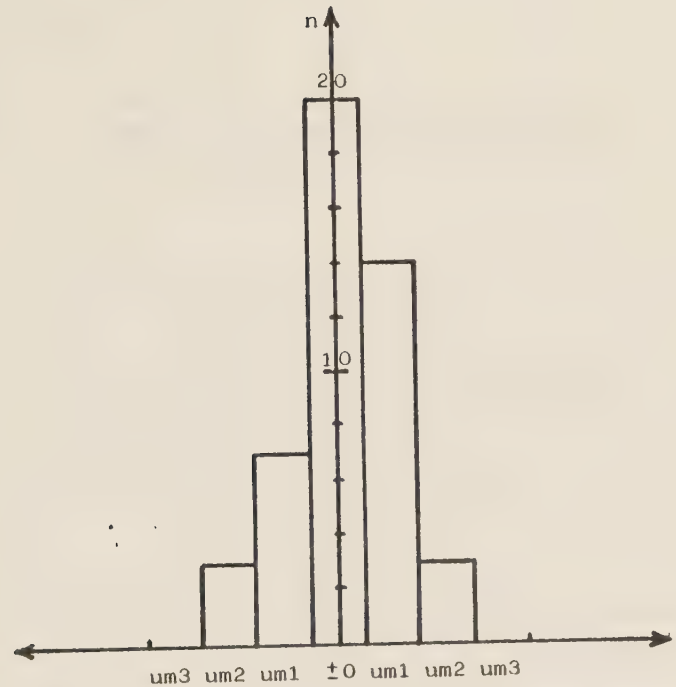

Abb. 5 Änderung der Medikation von Anfang bis Ende des Beobachtungszeitraums

8. Dauer der Betreuung durch die Ambulanz

Der Beobachtungs- und Behandlungszeitraum der untersuchten Kranken betrug im Durchschnitt 9,7 Jahre (n = 46), die längste Zeitspanne 22 Jahre (Abb. 6).

4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	Jahre
6	16	16	6	2	Anzahl

Abb. 6 Verteilung des Beobachtungszeitraums

9. Längstes anfallsfreies Intervall

Bei der Eruierung der längsten anfallsfreien Intervalle konnte man nur von 28 Patienten brauchbare Zahlen gewinnen. Bei den Übrigen waren diese Intervalle zu kurz oder die Aufzeichnungen in den Krankenakten waren nicht geeignet, ein längstes anfallsfreies Intervall sicher festzulegen.

3 Patienten waren 204, 135 bzw. 84 Monate anfallsfrei und blieben es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

2 Patienten mit einem anfallsfreien Intervall von jeweils 90 Monaten wurden wieder rückfällig. In beiden Fällen steht der Rückfall in Zusammenhang mit einer Reduzierung der antikonvulsiven Medikamente.

III. Kasuistik

Es sollen 3 representative Krankengeschichten dargestellt werden, die Verlaufsbeobachtungen von 12, 6 und 12 Jahren betreffen.

1. Herr P.:

Geboren am 7. 2. 1960

Diagnose: Partielle Epilepsie mit psychomotorischen Anfällen, Hemisyndrom rechts, Intelligenzdefekt.

Ätiologie: vermutlich perinatale Hirnschädigung.

Familienanamnese: kein Anfallsleiden bekannt.

Im 10. Lebensmonat: 1 Fieberkrampf

Seit dem 18. Lebensmonat: fast täglich kurze Anfälle

April 1970 - November 1972: anfallsfrei (10 a)	(250 mg Mesantoin)
Juni 73	1 Anfall. Wechsel der Medikation auf Ergenyl
Juni 73 - Februar 76 (13 a)	anfallsfrei (450 mg Ergenyl)
November 76 - Mai 77 (16 a)	3 kleine Anfälle (keine Medikation)
März 78 - Oktober 78 (18 a)	durchschnittlich 1,5 Anfälle im Monat (300 mg Orfiril, 500 mg Liskantin)
November 78 - Juni 79	2,5 Anfälle im Monat (300 mg Orfiril, 500 mg Liskantin)
Januar 80 - Juli 80 (20 a)	3 große und 14 kleine Anfälle (400 mg Orfiril, 400 mg Tegretal)
August 80 - Januar 81	ca. 9 cerebrale Krisen, mit Kloni am rechten Arm (400 mg Orfiril, 400 mg Tegretal)

Februar 81 - Juli 81 (21 a)	4 große, 10 kleine Anfälle (500 mg Orfiril, 400 mg Tegretal)
Juli 81 - Oktober 81	9 große, 8 kleine Anfälle (500 mg Orfiril, 400 mg Tegretal)

Epikrise: Der Krankheitsverlauf zeigt, daß trotz guter Serumspiegel der Antikonvulsiva die Anfälle nicht beherrschbar waren.

Psychomotorische Anfälle gehören zu den häufig therapieresistenten Anfallsarten.

2. Herr S.:

Geboren am 25. 8. 1949

Diagnose: Generalisierte primäre Epilepsie
(Grand mal-Anfälle)

1967 (mit 18 Jahren) hatte der Patient einen Unfall mit Schädelbasisfraktur, Hirnkontusion und dreitägiger Bewußtlosigkeit.

Familienanamnese: kein Anfallsleiden bekannt

1976 (27 a)	1. Anfall (tonisch-klonischer Krampf, 15 Minuten bewußtlos)
April 76 - Oktober 77	4 Anfälle EEG unauffällig, keine neurologischen Ausfälle
Oktober 77 - Dez. 77 (28 a)	1 großer Anfall (300 mg Zentropil)
Dezember 77 - Jan. 78	kurzes Leeregefühl im Kopf (300 mg Zentropil)
Januar 78 - Sept. 78 (29 a)	anfallsfrei (300 mg Zentropil)
September 78 - Jan. 79	1 großer Anfall, nach schwerer körperlicher Arbeit (300 mg Zentropil)
Januar 79 - Dez. 81	anfallsfrei (400 mg Zentropil) Medikation ohne Nebenwirkungen

Epikrise: Die Ätiologie der Anfälle bleibt bei diesem Patienten unklar. Eine posttraumatische Ursache ist wegen des langen Intervalls zwischen Trauma und erstem Anfall unwahrscheinlich.

Anfallsfreiheit erreichte dieser Patient erst nach einer Dosissteigerung des Antikonvulsivums. Offensichtlich war vorher der optimale Spiegel des Wirkstoffs noch nicht erreicht.

3. Frau B.:

Geboren am 30. 1. 1942

Seit dem 18. Lebensjahr Anfälle beim Erwachen mit Myokloni der Arme und Beine von 6 - 8 Sekunden Dauer. Ätiologie unbekannt.

1960 - 1965 (18 a)	häufige Anfälle mit Myoklonie der Arme und Beine und starrem Blick
1965 - September 77 (23 a)	anfallsfrei (500 mg Mylepsinum, Prominal)
Sept. 77 - Febr. 81	anfallsfrei (750 mg Mylepsinum)

Epikrise: Frau B. konnte durch Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten prompt Anfallsfreiheit erreichen. Hier wird also eine erfolgreiche antiepileptische Therapie dargestellt. Im Mai 1977 schlug man der Patientin nach 12-jähriger Anfallsfreiheit vor, die Medikation schrittweise zu vermindern. Die Patientin lehnte jedoch ab - vermutlich aus Angst vor weiteren Anfällen. Im September 1977 ging man auf Monotherapie über. Die Dosis des verbleibenden Antikonvulsivums wurde dabei erhöht, um den Wegfall des anderen Medikaments auszugleichen.

Die Ätiologie der Epilepsie kann nicht sicher geklärt werden. Eindeutige Anzeichen einer frühkindlichen Hirnschädigung fehlen.

IV. Diskussion

Bei den 50 untersuchten Anfallskranken dominiert die Altersgruppe der 21- bis 50-jährigen. Für diese Tatsache gibt es eine Erklärung.

Anfallskranke Kinder und Jugendliche werden meist von einer pädiatrisch-neurologischen Institution betreut. Epileptische Anfälle, die im hohen Alter beginnen, sind oft auf Gefäßprozesse oder Hirntumoren zurückzuführen. Diese Patienten benötigen meist stationäre Behandlung.

Die Geschlechtsverteilung unter den untersuchten Anfallskranken war auffallend. Es wurden doppelt soviel Frauen als Männer erfaßt. Dieser Unterschied ist zu groß, als daß er zufällig aufgetreten sein könnte. Wahrscheinlich legen Frauen grundsätzlich mehr Wert auf ärztliche Betreuung.

Die Krankheitsverläufe von durchschnittlich 18 Jahren zeigen, daß es sich weitgehend um therapieresistente Anfallskranke handelte. Bei 4 Kranken bestand die Epilepsie länger als 24 Jahre, davon in einem Fall 32 Jahre lang.

In der Bundesrepublik werden etwa ein Drittel der Patienten erfolgreich behandelt und damit anfallsfrei (53). Die hier erfaßten Patienten gehören aber größtenteils zu den ungünstigen Verläufen. Die hier dargestellten Krankheitsverläufe sind nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Epilepsiekranken.

Das Lebensalter, in dem zum ersten Mal Anfälle auftraten, ist breit gestreut. Bei 4 Kranken traten

zwischen dem 5. und dem 9. Lebensjahr die ersten Anfälle auf. Bei 18 Patienten begann das Anfallsleiden zwischen dem 10. und dem 24. Lebensjahr. Das sind drei Viertel aller Patienten, bei denen das Lebensalter zur Zeit des ersten Anfalls festzulegen war.

REYNOLDS (49) setzte mit einer prospektiven Studie aus dem Jahre 1976 Maßstäbe für eine erfolgreiche Therapie. Von 31 Patienten mit bis dahin unbehandelten partiellen und generalisierten Epilepsien wurden 28 mit einer antikonvulsiven Monotherapie ("Zentropil") anfallsfrei.

Die allgemeine Behandlungspraxis wird aus mehreren Gründen nicht so erfolgreich sein. Einer davon ist die mangelnde Compliance der Patienten, die sich oft mit Hilfe der Serumkonzentrationsbestimmung der Antikonvulsiva objektivieren läßt. Nach SCHMIDT (42) nehmen bis zu einem Drittel aller Patienten die verordnete Dosis nicht vollständig ein.

Auch bei unseren Kranken muß eine zu niedrige Serumkonzentration als e i n e mögliche Ursache für mangelnde Anfallsreduzierung angesehen werden. Als Beispiel läßt sich der Patient S. aus der oben dargestellten Kasuistik anführen, der erst nach Erreichen einer therapeutisch wirksamen Serumkonzentration des Antikonvulsivums anfallsfrei wurde.

Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit stieg bei den untersuchten Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums sogar an. Diese Steigerung war auf 4 Patienten zurückzuführen.

Bei diesen stieg die durchschnittliche Anfallshäufigkeit von 8 auf 18, von 2 auf 12, von 5 auf 41 und von 1 auf 16 Anfälle pro Monat an.
Die 4 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt 22, 25, 28 bzw. 30 Jahre alt. Wahrscheinliche Ursache dieser Steigerung waren bei 2 Patienten stärkere Nebenwirkungen, bei den anderen zwei eine schlechte Compliance.

In den letzten Jahren wurde immer mehr die Forderung nach einer antikonvulsiven Monotherapie erhoben. Dabei ist die Zahl von durchschnittlich 1,7 bzw. 1,9 antikonvulsiven Substanzen bei unseren Kranken als günstig zu bewerten. Als Vergleich seien Zahlen von GUELEN (15) angeführt. GUELEN legte im Jahre 1975 eine retrospektive Therapiestudie aus vier europäischen Ländern vor. Es wurden 11.720 Patienten mit Epilepsie untersucht.

Im Durchschnitt wurden 3,2 Medikamente von jedem Patient eingenommen. 80 % davon waren Antikonvulsiva. Diese hohe Zahl ist bedenkenswert!

In der Ambulanz der Nervenklinik München wurden in den Jahren 1979 bis 1980 durchnschnittlich 1,47 Antikonvulsiva und 1981 bis September 1982 1,51 Antikonvulsiva pro Patient verabreicht (53). Der geringe Anstieg der Medikamentenzahl in den letzten beiden Jahren geht wahrscheinlich darauf zurück, daß in der Epilepsieambulanz der Universitäts-Nervenklink München überwiegend therapieresistente Fälle behandelt werden. Bei diesen wurde die Behandlung oft mit mehreren Medikamenten begonnen, welche nicht rasch reduziert werden können.

Von den ausgewählten 50 Patienten wurden am Anfang und am Ende jeweils 17 mit einer Monotherapie behandelt.

Zum Vergleich die Zahlen der Ambulanz der Nervenklinik München (53):
Von 475 Patienten wurden in den Jahren 1979 bis September 1982 422 mit Antikonvulsiva, 53 ohne Antikonvulsiva behandelt. 246 Kranke, also mehr als die Hälfte der Patienten, wurden mit einer Monotherapie behandelt.

REYNOLDS (49) konnte in der erwähnten Studie zeigen, daß eine Monotherapie erfolgreich sein kann. Nur bei 3 von 31 Patienten war ein zweites Medikament erforderlich, um Anfallsfreiheit zu erzielen. Nach über 42-monatiger Behandlung mit Monotherapie waren 80 % der Patienten anfallsfrei.

Eine erfolgreiche Monotherapie setzt, wie bereits erwähnt, eine Kontrolle der Serumkonzentration des Medikaments voraus. Eine zuverlässige Mitarbeit des Patienten ist unerläßlich.

Auch bei optimaler Einstellung wird man bei einigen Patienten nicht umhin können, mehrere Medikamente zu verordnen.

Die Anfallsleiden bei den untersuchten Kranken bestanden durchschnittlich 18 Jahre, während die Ambulanz die Patienten rund 10 Jahre betreute. Teils waren die Patienten noch nicht antikonvulsiv behandelt, teils waren sie - meist unzureichend - anbehandelt, als sie sich an unsere Ambulanz wandten.

Bei 3 Patienten bestand am Ende des Beobachtungszeitraums 204, 135 bzw. 84 Monate Anfallsfreiheit. Hier sollte man an eine Reduktion der antikonvulsiven Medikamente denken. Bei 2 weiteren Patienten wurde versucht, die Medikamente abzusetzen, nachdem sie jeweils 90 Monate anfallsfrei waren. Beide wurden rückfällig und erlitten neue Anfälle.

Voraussetzung für ein Absetzen der Antikonvulsiva nach mehrjähriger Anfallsfreiheit ist, daß der Patient damit einverstanden ist. Als Beispiel dient Frau B. aus der oben dargestellten Kasuistik, die es nach 16-jähriger Anfallsfreiheit ablehnte, die antikonvulsive Therapie abzusetzen. Sie befürchtete erneute Anfälle.

Zum Thema "Absetzen der antikonvulsiven Medikamentation" seien im folgenden zwei Autoren aufgeführt.

VAN HEYCOP TEN HAM setzte sich in einer Studie (54) mit diesem Thema auseinander. Bei 151 Patienten mit mindestens fünfjähriger Anfallsfreiheit wurde die Medikation völlig abgesetzt. Dabei wurden Patienten von dem Versuch ausgeschlossen, die minimale epileptische Symptome, z.B. in Form einer Aura oder eines gelegentlich herabgesetzten Bewußtseinszustandes, oder ein pathologisches EEG zeigten. Von den anfallsfreien 151 Patienten erlitten nach schrittweiser, völliger Reduktion 49 Patienten erneut Anfälle. 102 Patienten blieben ohne Medikation für wenigstens 2 Jahre anfallsfrei.

Unter den Patienten, die mindestens 5 Jahre anfallsfrei waren, sind generalisierte primäre Epilepsien überrepräsentiert. Diese Anfallsform hat aber auch eine höhere Rückfallquote.

Eine gute Prognose nach Absetzen der Medikation haben Patienten mit reinen Absenzen und solche, die nicht mehr als 3 Anfälle in ihrem Leben erlitten.

JANZ untersuchte in der Studie "Rückfallprognose während und nach Reduktion der Medikamente bei Epilepsiebehandlung" (22) die Faktoren, die einen Rückfall begünstigen.

Demnach scheint die anfallsfreie Zeit vor Beginn der Reduktion einen Einfluß auf die Rückfallquote zu haben. Alle Studien, in denen erst nach 5 Jahren Anfallsfreiheit reduziert wurde, haben eine Rückfallquote unter 40 %, alle Studien, in denen schon nach kürzerer Zeit reduziert wurde, eine Rückfallquote über 40 %.

Wenn man die Art der Epilepsie berücksichtigt, haben generalisierte primäre Epilepsien die günstigste Behandlungsprognose. Die generalisierte primäre Epilepsie hat jedoch fast das gleiche Rückfallrisiko wie die fokale Epilepsie und ein wesentlich höheres Rückfallrisiko als die generalisierte sekundäre Epilepsie.

Unter den Anfallstypen haben reine Absenzen die besten Behandlungschancen und das geringste Rückfallrisiko. Sehr gute Behandlungsprognosen und ein relativ geringes Rückfallrisiko haben reine Grand mal-Epilepsien. Die Kombination von Absenzen mit großen Anfällen hat eine mäßige Behandlungsprognose und ein verhältnismäßig hohes Rückfallrisiko. Ein relativ hohes Rückfallrisiko besteht auch bei Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen, bei Epilepsien mit fokal beginnenden Grand mal-Anfällen und bei der Kombination von Grand mal mit Absenzen.

Ein mittleres Rückfallrisiko haben Epilepsien mit nicht-fokalen Grand mal-Anfällen, d.h. primär generalisierte Epilepsien, ein eher geringes Rückfallrisiko haben elementar-fokale Anfälle und Absenzen.

Nach JANZ (22) haben Epilepsien, die vor dem 10. Lebensjahr beginnen, eine relativ geringe Rückfallquote, Epilepsien, die nach dem 30. oder 40. Lebensjahr beginnen, eine noch geringere. Dazwischen beginnende Epilepsien haben ein hohes Rückfallrisiko.

Aufwach-Epilepsien haben ein signifikant höheres Rückfallrisiko als Schlafepilepsien. Das Risiko für tageszeitlich diffuse Epilepsien liegt dazwischen.

Die Compliance des Patienten ist mit dem Rückfallrisiko korreliert. Kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen Rückfallquote und Anfallsfrequenz. Dabei kann die Anfallsfrequenz als ein wichtiger Indikator für die Schwere einer Epilepsie gelten.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen Dauer bis Behandlungsbeginn und Rückfallrisiko festgestellt werden. Am wenigsten ausgeprägt ist dieser Zusammenhang bei reinen Absenzen. Am deutlichsten erscheint ein Zusammenhang von Dauer bis Behandlungsbeginn und Rückfallrisiko bei der Kombination von Absenzen mit Grand mal-Anfällen, bei der Kombination von Impulsiv-Petit mal mit Grand mal-Anfällen und bei reinen komplex-fokalen Anfällen.

E. Zusammenfassung

Es wurden 50 Patienten - 33 Frauen und 17 Männer - im Alter von 19 bis 58 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren ausgewählt.
Sie wurden mindestens 4 Jahre, im Durchschnitt 10 Jahre in der Ambulanz der Nervenklinik der Universität München behandelt.

Die Epilepsien bestanden im Durchschnitt 18 Jahre. Die kürzeste beobachtete Zeitdauer betrug 5 Jahre, die längste 32 Jahre.

Die ersten Anfälle der Patienten traten zwischen dem 5. und dem 34. Lebensjahr auf, zumeist zwischen dem 11. und dem 15. Lebensjahr.

Generalisierte Epilepsien waren mit 23 Fällen am häufigsten, während bei 11 Anfallskranken fokale (partielle) Anfälle bestanden. Die Zahl der unklassifizierten Epilepsien betrug 16.

Von den 50 ausgewählten Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums 10 länger als 1 Jahr anfallsfrei. Davon waren 4 länger als 5 Jahre anfallsfrei. Bei 15 Patienten haben sich die Anfälle im Laufe des Beobachtungszeitraums gebessert, während bei 27 Patienten keine Verbesserung zu verzeichnen war.

Die Zahl der antiepileptischen Substanzen, mit der die einzelnen Patienten im Durchschnitt behandelt wurden, lag niedriger als die in der Literatur (53) angegebene Rate von durchschnittlich 3,2 pro Patient. Sie betrug zu Beginn des Beobachtungszeit-

raums 1,7 Substanzen pro Patient und stieg gegen Ende auf 1,9 an. 17 Patienten wurden mit einer antikonvulsiven Monotherapie behandelt.

Bei 3 Patienten bestand am Ende des Beobachtungszeitraums seit 204, 135 bzw. 84 Monaten Anfallsfreiheit. 2 weitere Patienten hatten erneut Anfälle, nachdem sie jeweils 90 Monate anfallsfrei waren.

L i t e r a t u r

1. Bamberger, Ph., A. Matthes:
Einfluß von Valium auf Anfälle und EEG bei verschiedenen kindlichen Epilepsieformen.
Z. Kinderheilk. 95 (1966) 155

2. Beran, R., V. Jennings, T. Read:
Doctors Perspectives of Epilepsie
Epilepsia 22 (1981) 397 - 406

3. Berger, H.:
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen
Arch. Psychiat. Nervenkr. 87 (1929) 527 - 570

4. Delank, H.W.:
Neurologie
2. Aufl. Enke Stuttgart 1981

5. Doose, H., R. Kruse, C. Lipinski, D. Scheffner, H.-M. Weinmann:
Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle
Sitzungsberichte des Arbeitskreises für Epileptologie. Desitin Werk C. Klinke, Hamburg 1979

6. Dreyer, R.:
Die Pharmakotherapie der Epilepsien
Acta clinica, Geigy, Basel 1970

7. Dreyer, R.:
Erfahrungen mit Tegretal
Nervenarzt 36 (1965) 442

8. Dumermuth, G.:
Über das Syndrom der Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe und seine Behandlung mit ACTH und Hydrocortison
Helv. paediat. Acta 109 (1961) 244

9. Eadie, M. J., J. H. Tyrer:
Anticonvulsant Therapy
Livingstone Edingburgh 1974

10. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel:
Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim - Wien - Zürich 1977

11. Fritsch, G. T., E. Hitzig:
Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns
Arch. Anat. Physiol. Leipzig (1870) 300 - 332

12. Fröscher, W.:
Therapie des Status epilepticus
Schattauer, Stuttgart 1976

13. Gänshirt, H.:
Die Behandlung der Epilepsie in der nervenärztlichen Sprechstunde
Nervenarzt 38 (1967) 429

14. Grensemann, H.:
Die hippokratische Schrift "Über die heilige Krankheit"
Ars Medica, 2. Abtlg. Griechisch-lateinische Medizin
De Gruyter Berlin (1968)

15. Guelen, P. J. M., E. van der Kleijn, U. Woudstra:
Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treatet with antiepileptic drugs
In: Schneider, H., D. Janz, C. Gardner-Thorpe, H. Meinardi, A. L. Shervin (Ed.) Clinical Pharmacolog. of Antiepileptic Drugs.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975) 2

16. Haneke, K.:
Tegretal bei kindlichen Anfallsleiden
Med. Klin. 61 (1966) 804

17. Helmchen, H.:
Antiepileptische Langzeitmedikation
Karger, Basel (1975)

18. Holowach, J., D. L. Thurston, J. O. 'Leary:
Prognosis in childhood epilepsy
New Engl. J. Med. 286 (1972) 169

19. Jackson, J. H.:
Convulsions
A System of Medicine, Band 2 Philadelphia (1872) 252 - 291

20. Janz, D.:
Die Epilepsien.
Spezielle Pathologie und Therapie
Thieme, Stuttgart 1969

21. Janz, D.:
Die medikamentöse Behandlung der epileptischen Anfallskrankheiten
Therapiewoche (1960) 337

22. Janz, D.:
Rückfallprognose während und nach Reduktion der Medikamente bei Epilepsiebehandlung
Vortrag auf dem Treysaer Epilepsiekolloquium 14. / 15. Juni 1980

23. Janz, D.:
Haben Antiepileptika eine teratogene Wirkung bei Menschen?
Dtsch. med. Wschr. 12 (1978) 485 - 487

24. Janz, D., G. Kautz:
Ätiologie und Therapie des Status epilepticus
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 2189

25. Jung, R.:
Elektroenzephalographische Befunde bei der Epilepsie und ihren Grenzgebieten
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 91 (1939) 199 - 200

26. Juul-Jensen, P.:
Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures
Epilepsia (Amst.) 9 (1968) 11 - 16

27. Kruse, R.:
Epilepsietherapie im Kindesalter
Pädiat. Fortbild.-Kurse 26 (1969) 65,
Karger Basel

28. Kruse, R.:
Epilepsie
Thieme, Stuttgart 1971

29. Kruse, R.:
Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie
Mschr. Kinderheilk. 116 (1968) 378

30. Kugler, J., Pongratz D., Spatz R.:
Neuronale Ceroidlipofuscinose
Epilepsie 1980
Thieme, Stuttgart 1981

31. Kugler, J., R. Spatz:
Epilepsie. Gezielte Therapie ist möglich
Ärztl. Praxis 21 (1979) 3919

32. Lanata, G.:
Medicina magica e religione populare in
Gecia fino all 'eta di Ippocrate
Edizione dell 'Ateneo, Rom 1967

33. Matthes, A.:
Epilepsie - Diagnostik und Therapie für Klinik
und Praxis
3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1977

34. Matthes, A.:
Leistungsfähigkeit und Grenzen der Plasma-
konzentrationsbestimmung in der Praxis
Päd. Prax. 18 (1977) 427

35. Matthes, A.:
Antiepileptische Therapie: Echte und scheinbare
Therapieresistenz
Akt. Neurol. 3 (1976) 129

36. Pache, H. D., H. Tröger:
Das West-Syndrom und seine Behandlung mit ACTH
MÜnch. med. Wschr. 109 (1967) 2408

37. Penin, H.:
Epilepsie und vorzeitige Invalidität
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 28 (1960) 448

38. Penin, H.:
Die moderne ambulante Behandlung der Epilepsien
Med. Klin. 60 (1955) 392

39. Rabe, F.:
Beurteilung und berufliche Tauglichkeit anfallskranker Jugendlicher
Deutscher Ärzteverlag, Köln 1962

40. Rapport, R. L., J. K. Penry:
Pharmacologic prophylaxis of posttraumatic epilepsy
Epilepsia 13 (1972) 295

41. Rodin, E. A.:
The prognosis of patients with Epilepsy
Thomas, Springfield 1968

42. Schmidt, D.:
Behandlung der Epilepsien
Thieme, Stuttgart 1981

43. Schmidt, D.:
Zur Praxis der Antiepileptikatherapie mit Hilfe der Kontrolle der Plasmakonzentration
Therapiewoche 27 (1977) 501

44. Schmidt, D.:
Die Behandlung der Epilepsien mit Hilfe der Blutspiegelbestimmung
Nervenarzt 48 (1977) 183

45. Schmidt, D.:
Schwangerschaft und Epilepsie
Tempo Medical 8 (1981) 40 - 44

46. Schneider, H., D. Janz, C. Gardner-Thorpe, H. Meinardi, A. L. Shervin:
Clinical Pharmacology of anti-epileptic drugs
Springer, Berlin 1974

47. Schulte, W.:
Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis
J. F. Lehmanns Verlag, München 1964

48. Schulte, W., R. Tölle:
Psychiatrie
Springer Berlin 1977

49. Shorvon, S. D., E. H. Reynolds:
Reduction in polypharmacy for epilepsy
In: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, hrsg. von S. I. Johannessen, P. L. Morselli, C. E. Pippenger, A. Richens, D. Schmidt, H. Meinardi.
Raven, New York (1980) 203

50. Shorvon, S. D., A. W. Galbraith, M. Laundy, L. Vydelingum, E. H. Reynolds:
Monotherapie fUr epilepsy
In: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, hrsg. von S. I. Johannessen, P. L. Morselli, C. E. Pippenger, A. Richens, D. Schmidt, H. Meinardi.
Raven New York (1980) 213

51. Spatz, R., J. Kugler:
Pharmakotherapie der Epilepsien
Moderne Medizin (1980) 217

52. Spatz, R., J. Kugler:
Epilepsie bei Erwachsenen: Wie medikamentös behandeln?
Psycho 10 (1982) 622 - 632

53. Spatz, R.:
Zur Behandlung der Epilepsie.
Mono- oder Kombinationstherapie?
Vortrag: Bayerische Nervenärzte, Nov. 1982, Kaufbeuren

54. Van Heycop ten Ham, M. W.:
Complete recovery from epilepsy?
Huisarts en wetenschap 23 (1980) 309

55. Vasconselos, D.:
Die Behandlung der Epilepsie mit Tegretal
Nervenarzt 38 (1967) 506

56. Vieth, J.:
Die Epilepsie und ihre Behandlung
Editiones Roche, Basel 1979

57. Weinberger, J., W. J. Nicklas, S. Berl:
Mechanism of action of anticonvulsants
Neurology 26 (1976) 162

58. Zenker, Ch., Ch. Groh, G. Roth:
Probleme und Erfahrungen beim Absetzen antikonvulsiver Therapie
Neue öst. Z. Kinderheilk. II (1957) 152

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 11. Dezember 1957 als Sohn meiner Eltern Josef und Magdalena Albrecht in Weilheim geboren.

Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Polling. 1968 bis 1970 besuchte ich das Gymnasium St. Ottilien, von 1970 bis 1977 das Gymnasium Weilheim.

Im Juni 1977 schloß ich das Gymnasium mit dem Abitur ab.

Seit November 1977 studiere ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.